

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

REMARKS

Claims 1, 3-8, 1-16, 19-20, 36-37 and 52-63 are pending. Claims 1 and 52 have been amended to recite a fermentation medium consisting essentially of chemically defined constituents. The amendments are supported in the specification at least on page 5, lines 3-14 and on page 6, lines 6-16. The specification has also been amended to correct typographical errors. Thus, no new matter is added.

The Office has maintained all rejections previously made. Applicants address each rejection in view of the amended claims. Applicants also respectfully request reconsideration and allowance of the pending claims, as amended, in light of the remarks presented herein.

Rejections under 35 U.S.C. § 112

Claims 1, 3-8, 15-16, 19-20, 36-37 and 52-63 remain rejected under 35 U.S.C. § 112, second paragraph, as allegedly being indefinite. In particular, the Office suggested clarification on what the fermentation medium encompasses. To expedite prosecution, Applicants have amended claims 1 and 52 to indicate that the fermentation medium consists essentially of chemically defined constituents.

The term “fermentation medium consisting essentially of chemically defined constituents” is clear and definite from the specification, and is also well-known to those skilled in the art. For example, the specification teaches that a fermentation medium essentially composed of chemically defined constituents does not contain complex raw materials having a chemically undefined composition, or only in an essentially small amount that is insufficient for maintaining microorganism growth or for guaranteeing biomass formation. (Specification at 5:3-13). Because the terms “complex raw materials” or “complex media” in reference to culture medium are well-known to those skilled in the art, it is clear what the fermentation medium encompasses.

As indicated in the specification, complex media have a chemically undefined composition due to the fact that the ingredients contain many different compounds, and have a

variable composition due to seasonal variation and differences in geographic origin. Typical examples of complex raw materials functioning as complex carbon and nitrogen sources are corn steep liquor, yeast extract, soybean meal, cotton seed meal, and molasses. (Specification at 5:14-23). Other examples of complex of natural media which are formulated using ingredients of natural origin are blood and meat extracts. (See e.g., "Traders' Guide to Fermentation Media Formulation, at page 2, copy attached at Exhibit 1 for the Examiner's convenience).

In contrast, chemically defined media are compounds having precisely defined proportions, and thus can be characterized chemically. For example, chemically defined carbon sources include but are not limited to simple sugars, starch, inulin, glycerol, vegetable oils, hydrocarbons, alcohols, organic acids, and the like. Chemically defined nitrogen sources include but are not limited to urea, ammonia, nitrate, ammonium salts, amino acids, and the like. (Specification at 8:18-9:6). Because Applicants have clearly defined what the fermentation medium encompasses, the claims are definite. Applicants therefore respectfully request that this rejection be withdrawn.

Rejections under 35 U.S.C. § 103

Claims 1, 3-8, 15-16, 19-20, 36-37 and 52-63 remain rejected under 35 U.S.C. § 103(a), as allegedly being unpatentable over Hogye *et al.*, (Derwent 1987-357537), in view of Bovenberg *et al.* (U.S. patent 5,731,163 [sic]), and Microbiology, fourth edition (Pelezar *et al.*, pages 853-856). The Office rejected Applicants' arguments that there is no motivation to combine the references teaching a fermentation medium of complex raw material because "applicant has not clearly defined what his fermentation medium encompasses." (Office action, page 2). The Office also indicated that Microbiology, page 855, step 5, teaches a chemically defined medium for the production of penicillin. Applicants must respectfully disagree, and address the rejection in view of the amended claims.

As previously indicated, claims 1 and 52 have been amended to recite a fermentation medium consisting essentially of chemically defined constituents. The fermentation medium is

clearly defined to contain no complex raw materials having a chemically undefined composition, or only in an essentially small amount that is insufficient for maintaining microorganism growth or for guaranteeing biomass formation. Unlike the invention, none of the references, alone or in combination, teaches a fermentation medium consisting essentially of chemically defined constituents. Thus, even if combined, the combination fails to teach all the elements of the claimed invention (*i.e.*, large scale  $\beta$ -lactam production using a fermentation medium consisting essentially of chemically defined constituents).

Hoyge *et al.* only suggest small scale production using complex media. As indicated in the Hoyge patent and the English translation of the Hoyge patent (copy attached at Exhibits 2 and 3, respectively), the fermentation medium comprises primarily peanut flour and corn steep liquor (*i.e.*, first two constituents listed in each example), each of which is a complex medium. Furthermore, the Hoyge patent teaches a small scale production of up to 1 m<sup>3</sup>. (See, Hoyge patent, examples). In contrast, claim 1 specifically recites a fermenting step on a volume scale of at least 10 m<sup>3</sup>.

Bovenberg *et al.* also teach a small scale production using complex raw materials. Example 1 of the Bovenberg reference teaches a fermentation medium consisting of glucose and complex raw materials such as cotton seed meal and corn steep solids, and other components.

Contrary to the Examiner's assertions, the Microbiology reference fails to teach a chemically defined medium. In particular, Figure 40-4 at page 856 of the Microbiology reference teaches the industrial manufacture of penicillin using a medium of corn-steep liquor, lactose, salts, and other ingredients that are not chemically defined. Corn-steep liquor is a complex material of chemically undefined composition. (See e.g., specification at 5:19-23).

The reference at page 855, step 5, also does not refer to a chemically defined medium. Step 5 indicates the "addition of chemicals to the medium which served as precursors for synthesis of penicillin." In step 5, the chemicals are precursors for the synthesis of penicillin, which are added to the medium. For example, penicillin O is produced by adding a precursor to the culture medium (See e.g., Dorlands Medical Dictionary, attached at Exhibit 4; Stedman's Medical

Dictionary, attached at Exhibit 5). Because none of the references teach a fermentation medium consisting essentially of chemically defined constituents, the combination would only teach large scale  $\beta$ -lactam production using a fermentation medium composed of complex raw material such as corn steep liquor.

Furthermore, there is no reasonable expectation of success that a fermentation medium consisting essentially of chemically defined constituents may be used for large scale  $\beta$ -lactam production. As indicated in the specification, the product yields which would be obtained using chemically defined media on an industrial scale were typically considered to be substantially lower than those obtained using media containing complex raw materials. In addition, high-producing microbial strains which have been developed for industrial processes in complex media were suspected not to retain their good performance in chemically defined media. (See, Specification at 2:34-3:7).

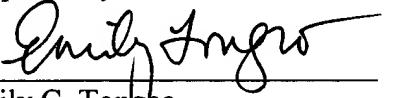
Based on the above, the claims are nonobvious. Thus, Applicants respectfully request that the rejections under 35 U.S.C. § 103 be withdrawn, and the claims be passed to allowance.

In view of the above, each of the presently pending claims in this application is believed to be in immediate condition for allowance. Accordingly, the Examiner is respectfully requested to withdraw the outstanding rejection of the claims and to pass this application to issue. If it is determined that a telephone conference would expedite the prosecution of this application, the Examiner is invited to telephone the undersigned at the number given below.

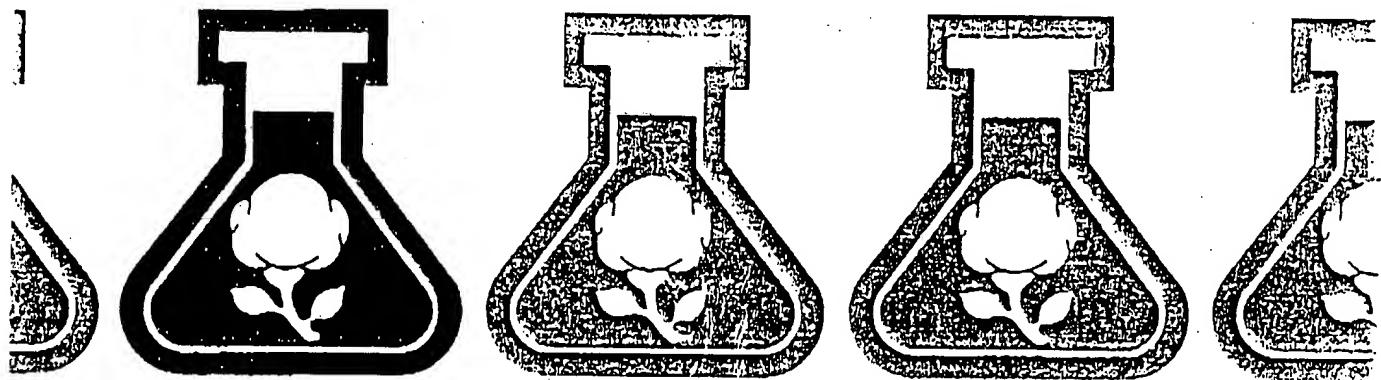
In the event the U.S. Patent and Trademark office determines that an extension and/or other relief is required, applicant petitions for any required relief including extensions of time and authorizes the Commissioner to charge the cost of such petitions and/or other fees due in connection with the filing of this document to Deposit Account No. 03-1952 referencing docket no. 246152012710. However, the Commissioner is not authorized to charge the cost of the issue fee to the Deposit Account.

Dated: August 10, 2004

Respectfully submitted,

By   
Emily C. Tongco

Registration No.: 46,473  
MORRISON & FOERSTER LLP  
3811 Valley Centre Drive, Suite 500  
San Diego, California 92130  
(858) 314-5413



## TRADERS' GUIDE TO FERMENTATION MEDIA FORMULATION

D. W. Zabriskie, PhD, BioChem Technology, Inc.  
W. B. Armiger, PhD, BioChem Technology, Inc.  
D. H. Phillips, PhD, BioChem Technology, Inc.  
P. A. Albano, Traders Protein

© 1980, Traders Protein  
Second Printing, 1982

Traders Guide to Fermentation Media  
Formulation was produced by Traders Protein,  
P.O. Box 8407, Memphis, Tennessee 38108  
USA. Reproduction in part or whole requires  
the written permission of Traders Protein.

Traders Protein gratefully acknowledges the  
assistance of BioChem Technology, Inc.,  
Malvern, Pennsylvania USA in the preparation of  
this book. We also appreciate the assistance of  
Dr. W. W. Umbreit, Rutgers University, and  
Dr. B. W. Churchill, The Upjohn Company.

compounds usually closely related to the form in which they will ultimately be incorporated in the cellular material.

energy source in water. Final pH 7.4 to 7.6. Add medium (pH 5 - 5.5) add 6 ml of 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> per liter of final medium.

1

(e) Cereclose -- Corn products, a unit of C. I. C. Research Laboratories, Inc.

The microbial environment is largely determined by the composition of the growth medium. Media are generally formulated for specific purposes. A cultivation medium is designed to support active growth whereas a storage medium is used for its ability to sustain viability under conditions unfavorable for growth. An enrichment medium is used to enhance the growth of a particular species in the presence of other contaminants. Differential media are used in the identification process, and media for determination of physiological properties are generally used to study microbial metabolism (2).

Often a culture medium is prepared using pure compounds in precisely defined proportions.

Media of this type are called synthetic or defined, and examples are shown in Table 1. Alternatively, media can be formulated using ingredients of natural origin which are not completely defined chemically, such as blood, meat extracts, molasses, and cottonseed flour. These are referred to as complex or natural media and some examples are shown in Table 2.

Defined media are usually preferred for research since they permit one to determine the specific requirements for growth and product formation by systematically adding or eliminating chemical species from the formulation. Other advantages of a defined medium include its reproducibility, low foaming

2

# 1. Fermentation Media Formulation

## 1.1. Introduction

It is generally accepted that fermentation media development is a mixture of art and science. The scientific basis rests with those fundamental biochemical aspects of microorganisms which are general to large groups of species. The art is required when the specific biochemical details of the species of interest are unknown. Success or failure then rests on the microbiologist's experience and judgement to experimentally determine the environmental conditions which best allow the microorganism to express the biological characteristics of commercial importance.

Two nutritional factors essential to microbial activity are 1) a source of energy for cell metabolic processes, and 2) a source of materials from which cellular matter and products can be synthesized. Microorganisms can obtain energy from their environment in a variety of ways. Some algae, photosynthetic bacteria, and protozoa utilize solar radiation for this purpose and are termed phototrophs. Most microorganisms, however, use the energy stored in the chemical bonds of various compounds and are called chemotrophs. Chemotrophs can be subdivided into lithotrophs and organotrophs depending on their ability to utilize inorganic and organic material as an energy source. The means by which carbon is assimilated provides another basis for classifying microorganisms. Autotrophs only require carbon as  $\text{CO}_2$  while heterotrophs require carbon in more complicated molecular forms (1). The microorganisms of greatest commercial importance are the heterotrophs (1).

The second nutritional factor is the requirement for sources of all the elements (C, H, O, N, P, S, K, etc.) that will be combined in various ways to form cellular material or products. Some microorganisms can utilize elements in the form of simple compounds while more fastidious species require their nutrients as more complex compounds usually closely related to the form in which they will ultimately be incorporated in the

Table 1  
Defined Media Used in Laboratory Studies

Davis Medium (3)

Suitable for enteric fermentative microorganisms	
Energy Source	2 g/l
$\text{K}_2\text{HPO}_4$	7 g/l
$\text{KH}_2\text{PO}_4$	3 g/l
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0.5 g/l
Na-Citrate • 3 $\text{H}_2\text{O}$	0.5 g/l
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	1 g/l

"B" Medium (4)

Low in phosphates-suitable for oxidative microorganisms	
Energy Source	1-10 g/l
$\text{K}_2\text{HPO}_4$	1 g/l
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0.3 g/l
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	1 g/l
NaCl	0.2 g/l
Iron	Trace
Trace Elements Concentrate	1-10 ml/l

Trace Elements Concentrate

EDTA	5 g/l
$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0.22 g/l
$\text{CaCl}_2$	0.55 g/l
$\text{MnCl}_2$	0.5 g/l
$\text{FeSO}_4$	0.5 g/l
$(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_24 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	0.1 g/l
$\text{CuSO}_4$	0.16 g/l
$\text{CoCl}_2$	0.16 g/l

Vogel and Bonner Medium (5)

Nutrient Concentrate-self sterilizing. Dissolve the components below in 670 ml of water in order listed:	
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	10g
Citric Acid • $\text{H}_2\text{O}$	100g
$\text{K}_2\text{HPO}_4$ • anhydrous	500g
$\text{Na}(\text{NH}_4)\text{HPO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	175g

Final medium made by aseptically adding 1 ml of concentrate to 49 ml of a sterilized solution of the energy source in water.

Final pH 7.4 to 7.6. For acid medium (pH 5 - 5.5) add

tendency, translucency, and the relative ease of product recovery and purification. However, in many cases low product yield and poor economy make complex or natural media the preferred choice in industrial fermentations (9).

The process of fermentation media formulation usually begins by developing a carefully defined formulation to determine the specific requirements. This phase is followed by a transition to a natural media in order to scale-up the formulation to a commercially viable process. In the discussion to follow, it is assumed that the growth and product formation requirements have been determined in the laboratory on a defined medium, and it is now desired to formulate a media based upon natural ingredients.

## 1.2. Components of Industrial Fermentation Media

Fermentation nutrients can be classified as sources of carbon, nitrogen, inorganic components, and vitamins according to their principal function in the medium. Carbohydrates are referred to as carbon sources, although they also supply combined oxygen and hydrogen. Proteins and amino acids are important nitrogen sources, although they also are sources of carbon, oxygen, hydrogen, and sulfur. The objective in formulating the medium is to blend ingredients rich in some nutrients and deficient in others with materials possessing other composition profiles to achieve the proper balance.

### 1.2.1. Carbon Sources

#### 1.2.1.1. Carbohydrates

Carbohydrates are excellent sources of carbon, oxygen, hydrogen, and metabolic energy for many microorganisms. They are available as simple sugars or as sugar polymers such as starch, dextrins, cellulose, and hemicellulose. Since biomass is typically 50% carbon on a dry

weight basis, carbohydrates frequently are present in the media in concentrations higher than other nutrients and are used in the range of 0.2-20%.

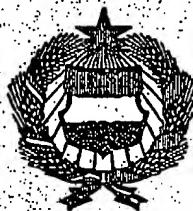
Although all carbohydrates have an empirical formula of  $(CH_2O)_n$ , they are not equally available to microorganisms. In general terms availability may be ranked as hexoses > disaccharides > pentoses > polysaccharides. The yeast *Saccharomyces cerevisiae* can only grow on some hexoses and disaccharides while the yeast *Candida utilis* will grow on some hexoses, disaccharides, and pentoses. Neither strain will grow on polysaccharides such as starch, hemicellulose, and cellulose. These materials can be made available to the yeast only after the polymers are hydrolyzed to yield simple sugars using acid, base, or enzymatic catalysts. Other microorganisms such as *Bacillus subtilis* and *Trichoderma reesei* secrete extracellular hydrolytic enzymes into their environment. These enzymes are capable of depolymerizing polysaccharides to form simple sugars. Still other microorganisms can grow well on a variety of carbohydrates, yet the yield of product may be strongly dependent on the source. Table 3 demonstrates this situation for the production of a  $\beta$ -lactam antibiotic by *Cephalosporium acremonium* in which glucose favors cell growth, galactose maximizes antibiotic concentration, and sucrose optimizes antibiotic yield per cell (10). It is therefore important to determine these nutritional characteristics before selecting a carbohydrate source for the cultivation of a specific species.

Simple sugars are available as powders or syrups, provided in a variety of purities. Glucose and sucrose are used in the greatest volumes by the fermentation industry. Glucose is generally derived from the hydrolysis of corn starch, although starch from other grains and cellulosic materials is sometimes used. Sucrose is most often purchased as molasses. Lactose from cheese whey and xylose from sulfite waste liquor are used in smaller amounts.

Table 3  
 $\beta$ -Lactam Antibiotic Production by *Cephalosporium acremonium* on Different Carbohydrates (10)

Carbon-Source	Antibiotic Concentration μg/ml	Cell Concentration mg/ml	Yield of Antibiotic μg/ng of Cells
Glucose	830	22.5	36.9
Maltose	1130	21.8	51.9
Fructose	1250	21.5	58.1
Galactose	1650	19.1	86.4
Sucrose	1040	11.9	87.4

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) (5025/85)

(22) A bejelentés napja: 85. 12. 29.

(41) (42) Közzététel napja: 87. 11. 30.

(45) A leírás megjelent: 89. 03. 20.

(11)

(13)

**195 540 B**Nemzetközi  
osztályjelzett:(51) NSZO<sub>4</sub>  
C 12 P 37/02

Feltaláló(k): (72)

Dr. PÓLYA Kálmán, 39%; HÜGYE Irma, 28%; SERES Péter,  
28%; NAGY János, 2,5%; SZTÁRAY Gyuláné, 2,5%; Debre-  
cen, HU

Szabadalmiás: (73)

BIOGAL Gyógyszergyár, Debrecen, HU

## (54) ELJÁRÁS G- ÉS V-PENICILLIN ELŐÁLLITÁSÁRA FERMENTÁCIOS ÚTON

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás-G- és V-penicillin előállítására fermentációs úton valamely *Penicillium chrysogenum* törzzsel 24–25 °C-on, 0,7–1,3 tf. levegő/tf. fermentléc/perc levegőztetés mellett, miközben G-penicillin előállításánál a fénilecetsav, V-penicillin előállításánál a fenoxiecetsav koncentrációját legalább 0,05 t.%, a pH-t ammónium-szulfát, ammónium-hidroxid és -kálium-hidroxid oldatok adagolásával 6,2–7,0, az oldott nitrogéntartalmat legalább 20 mg/100 ml, a nedves sejtőmegtartalmat napraforgóolaj, szaharóz oldat, és víz adagolásával legfeljebb 53 tf.% értéken tartják, oly módon, hogy a rendszerből 90 órás fermentáció után a fermentje 5–10 tf.%-át 10–20 órás időközökben leengedik és a folyamatot 160–240 órán át folytatják.

1

195 540

2

A találmány tárgya eljárás G- és V-penicillin előállítására *Penicillium chrysogenum* törzsök felfolyamatos, süllyesztett kultúrás tenyésztésével.

Ismertes, hogy a penicillin süllyesztett kultúrás előállítása volt az első ipari antibiotikum gyártó biotechnológiai folyamat, melynek blokémial folyamatszabályozását megoldották. E folyamatszabályozás lényege az, hogy a tápanyagok oldatát olyan ütemben adagolják a tenyészhez, hogy azzal az anyagserefolymatok intenzitását a termelés szempontjából optimális értéken tartásak.

A 180 399 számú magyar szabadalmi leírás az anyagserezeszabályozott korszerű penicillin fermentációs folyamat tipikus példáját mutatja be.

E folyamatok gazdasági előnyei a nem anyagserezeszabályzott folyamatokhoz viszonyítottan a következőkből adódnak:

- A hozamot döntő módon befolyásoló repressziós, és limitációs jelenségek elmaradnak.
- A táptalaj a süllyesztett tenyésztés indításakor (beoltásakor) relative hig; keyés tápanyagot tartalmaz, ezért a tenyészet megfelelő oxigénávitelt biztosító keveretéshöz relative keyés energia ( $2-3 \text{ kW/m}^3$ ) szükséges.
- A tápanyagok adagolásával nemcsak az anyagsere intenzitása, hanem a termelő mikroorganizmus szaporodása is befolyásolható; elkerülhető a túlzott viszkozitáshoz az oxigénávitel lerömléséhez vezető túlszaporodás; biztosítható a legjobb oxigénávitelt lehetővé tevő optimális pellet-mérét.

E folyamatoknak azonban a nem anyagserezeszabályzott folyamatokhoz viszonyítottan van egy jelentős gazdasági hátránya; a relatíve rossz fermentor-kapacitásihasználás, ami abból adódik, hogy a tápanyagok oldatát adagolni kell. Ahhoz, hogy az adagolt oldatok beleférjenek a fermentorba, indulásnál a fermentál térfogata csak jóval kovesebb lehet, mint amennyit a fermentor hasznos kapacitása befogadni képes lenne; mintegy 65–70%-a annak. Így a bioszintézist végző mikroorganizmust tömeg is kevesebb, és csak a fermentáció végén éri el a maximumot, amikor a fermentál térfogata a fermentor hasznos kapacitásáig emelkedik.

Eljárásunk alapját az a felismerés képezi, hogy aminyiben a fermentál térfogatát a fermentor hasznos kapacitásának 90–95%-áról indítjuk, majd a tápanyagoldatok adagolása következtében amikor a hasznos térfogat 100%-át elérjük, a fermentál 5–10 tf.%-át feldolgozásra leengedjük, majd az adagolást tovább folytatva a folyamatot többször megismétljük, végül is egy folyamatos fermentációhoz hasonló, közel állandó állapotot érhetünk el.

Eljárásunk nemcsak arra alkalmas, hogy az anyagserezeszabályzott fermentációk tulajdonképpen egyetlen, de nagyon lényeges hibáját kiküszöbölje, hanem arra is, hogy további, a hozamot előnyösen befolyásoló lehetőséggel szolgáljon. Ezzel az eljárásnal a fermentációk hatóanyagtartalmát is a táptalaj-kihasználás, a végtermék-gátlás és a feldolgozás együttesen mérlegelt optimum-értékén lehet tartani.

Eljárásunk lényegesebb előnyeit (a fermentor kapacitás jobb kihasználása, időegység alatt több termék előállítása) az alábbi táblázatban feltüntetett adatokkal szemléltetjük.

### Hatóanyagtermelési sebességek összehasonlító táblázata

Fermen-	1. példa	2. példa	3. példa	4. példa	5. példa
5	köz, (óra)	E/ml/óra	E/ml/óra	E/ml/óra	E/ml/óra
10	0– 40	176	195	210	225
	0– 60	225	242	237	304
	0– 80	218	245	243	264
	0–100	212	227	275	281
	0–120	208	218	280	275
	0–140			280	278
	0–160			279	272
	0–180			260	267
	0–200			245	259
					265

A fenti összegzett előnyökből adódóan eljárásunkkal 20 1  $\text{m}^3$  fermentorkapacitás felhasználásával egy hónap alatt (720 munkaóra) 81,7, illetve 91,3 kg nyers G-, illetve V-penicillin-kállumsó bioszintetizálható, szemben az azonos törzssel és azonos rendszerben hagyományos módon anyagserezeszabályzott (fed batch) technológiával, magasabb fajlagos anyagselhasználás mellett elérhető 68,2 illetve 76,0 kg értékkal.

A fenti táblázatban az 1. és 2. példáknak megfelelő adatok, valamint a leírás 1. és 2. kiviteli példái a 189 287 számú magyar szabadalmi leírásban foglalt szakaszos fermentációs eljárásnak felelnek meg, illetve a nevezett eljárás reprodukciós példái.

Eljárásunk kivitelezését a 3., 4. és 5. példákkal szemléltetjük.

35

### 1. példa

A BIOGAL Gyógyszergyár tulajdonában lévő ipari termelésre alkalmasított URC M jelzésű *Penicillium chrysogenum* törzsből (deponálási szám 1 MNG-00237) 80 liter előfermentációt készítettünk. Az előfermentációt 630 liter alaptáplajba oltottuk, melynek összetétele a következő volt:

45	(földi) mogyoróliszt	2,5 tf.%
	kukoricalekvár	
	(100% szárazanyagtartalom)	1,0 tf.%
	nátriumtioszulfát	0,06 tf.%
	kalciumkarbonát	0,78 tf.%
50	napraforgóolaj	0,28 tf.%

A fermentációs paraméterek a következők voltak:

55	felhasznált energia 800 liter fermentál térfogatnál mérve	2,6 $\text{kW/m}^3$
	hőmérséklet	25 °C
	belső nyomás	$10^5 \text{ Pa}$
	levegőzetetés	$1 \text{ Nm}^3/\text{l m}^3$

60 A fermentációt 120 órán át futtattuk. Ezalatt összesen 10,9 tömeg% szénforrást adagoltunk a tenyészthez, a szénforrás 8 t.%-a napraforgóolaj, 92 t.%-a szaharóz volt.

A fermentáció 10 órás korában 0,06 t.% fenilecetsav oldatot adagoltunk a fermentálóhoz, majd a fermentáció

1

195 540

2

teljes lefutása alatt folyamatos adagolással a fenilecetsav koncentrációját 0,05–0,08 t.% értékek között tartottuk. A pH szabályzására ammóniumszulfát, ammóniumhidroxid és káliumhidroxid oldatokat alkalmaztunk, úgy adagolva a fenti anyagokat, hogy a pH 6,2–6,9; az oldott nitrogéntartalom 0–105 órás korban 75–20 mg/100 ml értékek között maradjon. Az oldott nitrogéntartalom meghatározására RADELKIS OP-264/1 ammónia és pH mérőt alkalmaztunk. A fenilecetsav meghatározása Hewlett Packard 1084 B magasnyomású folyadék-kromatograffal történt. [Chromatographia Vol. 12. No. 6, June 1979 (380–385).]

A fentiekben jellemzett eljárás kivitelezésére alkalmazott fermentor teljes kapacitása 1150 liter, hasznos kapacitása 850 liter volt.

Eljárásunkkal a fentiek szerint nyert adatok alapján számítva:

1 m<sup>3</sup> teljes fermentortér fogatban

1 hónap alatt

68,2 kg G-penicillin-K-só volt bioszintetizálható.

A penicillintartalom meghatározása Hewlett Packard 1084 B magasnyomású folyadék-kromatograffal történt.

A kinyert termék hatóanyagtartalma 98,8% (HPLC). Op.: 212–215 °C (bomlik).

1 kg penicillin bioszintetizálásához

7,99 kg szaharózt,

0,95 kg ammóniumszulfátot,

0,47 kg fenilecetsavat,

0,73 kg kukoricalekvárt (100%),

1,83 kg (földi) mogyorólisztet

használtunk fel.

## 2. példa

A BIOGAL Gyógyszergyár tulajdonában lévő ipari termelésre alkalmazott URC M jelzésű Penicillium chrysogenum törzsből (deponálási szám: MNG-00 237) 80 liter előfermentációt készítettünk. Az előfermentációt 630 liter alaptáptalajba oltottuk, melynek összetétele a következő volt:

(földi) mogyoróliszt 2,5 t.%

kukoricalekvár

(100% szárazanyagtartalomra) 1,0 t.%

nátriumtioszulfát 0,06 t.%

kalciumkarbonát 0,78 t.%

fenoxiecetsav 0,56 t.%

A fermentációs paraméterek a következők voltak:

felhasznált energia 800 liter

fermentlés térfogatnál mérve 2,6 kW/m<sup>3</sup>

hőmérséklet 25 °C

belső nyomás 10<sup>5</sup> Pa

levegőztetés 1 Nm<sup>3</sup>/1 m<sup>3</sup> f.lé/perc

A fermentációt 120 órán át futtattuk. Ezalatt összesen 10,5 tönmeg % szénforrást adagoltunk a tenyészthez, a szénforrás 7 t.%-a napraforgóolaj, 93 t.%-a szaharóz volt.

A fermentáció 56 órás korától a fermentáció teljes lefutása alatt folyamatosan fenoxiecetsav oldatot adagoltunk. Az adagolást olyan ütemben végeztük, hogy a fenoxiecetsav koncentrációja 0,20–0,05 t.% értékek között maradjon. A pH szabályzására ammóniumszulfát,

ammóniumhidroxid és káliumhidroxid oldatokat alkalmaztunk, úgy adagolva a fenti anyagokat, hogy a pH 6,2–6,9, az oldott nitrogéntartalom 0–105 órás korban 75–20 mg/100 ml értékek között maradjon.

5 A fentiekben jellemzett eljárás kivitelezésére alkalmazott fermentor teljes kapacitása 1150 liter, hasznos kapacitása 850 liter volt.

Eljárásunkkal a fentiek szerint nyert adatok alapján számítva:

10 1 m<sup>3</sup> teljes fermentortér fogatban

1 hónap alatt

76,0 kg V-penicillin-K-só volt bioszintetizálható.

A kinyert termék hatóanyagtartalma (HPLC): 99,1%.

15  $[\alpha]_D^{25} = +220^\circ$  (c = 0,2 vízben).

1 kg penicillin bioszintetizálásához:

6,90 kg szaharózt;

0,82 kg ammóniumszulfátot,

0,63 kg fenoxiecetsavat,

20 0,65 kg kukoricalekvárt (100%),

1,64 kg (földi) mogyorólisztet

használtunk fel.

## 3. példa

25 A BIOGAL Gyógyszergyár tulajdonában lévő ipari termelésre alkalmazott URC M jelzésű Penicillium chrysogenum törzsből (deponálási szám: MNG-00237) 80 liter előfermentációt készítettünk. Az előfermentációt 720 liter alaptáptalajba oltottuk, melynek összetétele a következő volt:

(földi) mogyoróliszt 1,0 t.%

kukoricalekvár

(100% szárazanyagtartalomra) 2,5 t.%

nátriumtioszulfát 0,175 t.%

kalciumkarbonát 0,68 t.%

napraforgóolaj 0,25 t.%

40 A fermentációs paraméterek a következők voltak:

felhasznált energia 800 liter

fermentlés térfogatnál mérve 2,6 kW/m<sup>3</sup>

hőmérséklet 25 °C

belső nyomás 10<sup>5</sup> Pa

45 levegőztetés 1 Nm<sup>3</sup>/1 m<sup>3</sup> f.lé/perc

A fermentáció 10 órás korában 0,06 t.% fenilecetsav oldatot adagoltunk a fermentléhez, majd a fermentáció teljes lefutása alatt folyamatos adagolással a fenilecetsav koncentrációt 0,05–0,08 t.% értékek között tartottuk.

50 A pH szabályzására ammóniumszulfát, ammóniumhidroxid és káliumhidroxid oldatokat alkalmaztunk, úgy adagolva a fenti anyagokat, hogy a pH 6,2–7,0 értéken legyen, ugyanakkor az oldott nitrogéntartalom minimum 20 mg/100 ml értéket érjen el. Szénforrásként a tenyészthez 50 t.%-os szaharóz oldatot és napraforgóolajat adagoltunk. A napraforgóolaj adagolása olyan ütemben történt, hogy a tenyész térfogata a levegőztetés nélküli térfogatot mintegy 15–25 %-kal haladja meg. A szaharóz és napraforgóolaj együttes adagolási ütemét úgy választottuk meg, hogy a fermentáció alatt a nedves sejt térfogat (PCV) érték 38–44 t.% között legyen.

55 A nedves sejt térfogat mérésére JANETZKY T-32 típusú centrifugát alkalmaztunk (g:500).

60 A nedves sejt térfogat mérésére JANETZKY T-32 típusú centrifugát alkalmaztunk (g:500).

1

195 540

2

A rendszerhez steril vizet is adagoltunk olyan ütemben, hogy a fermentlé aktivitása ne haladja meg a felhalmozás szempontjából már nem előnyös 25 000 E/ml értéket.

Amikor a fermentlé térfogata elérte a 850 literet, a rendszerből 50 liter fermentlevet leeresztettünk. Ezt a folyamatot a fermentáció oltásától kezdődően 200 órán keresztül folytattuk.

A fentiekben jellemzett eljárás kivitelezésére alkalmazott fermentor teljes kapacitása 1150 liter, hasznos kapacitása 850 liter volt.

Eljárásunkkal a fentiek szerint nyert adatok alapján számítva:

1 m<sup>3</sup> teljes fermentortérfogatban

1 hónap alatt

81,7 kg V-penicillin-K-só volt bioszintetizálható.

A kinyert termék hatóanyagtartalma (HPLC): 99,2%. Op.: 214–216 °C (bomlik).

1 kg penicillin bioszintetizálásához

5,43 kg szaharózt,

0,35 kg ammóniumszulfátot,

0,51 kg fenoxicetsavat,

1,02 kg kukoricalekvárt (100%),

0,42 kg (földi) mogyorólisztet

használtunk fel.

#### 4. példa

A BIOGAL Gyógyszergyár tulajdonában lévő ipari termelésre alkalmazott URC M jelzésű Penicillium chrysogenum törzsből (deponálási szám: MNG-00237) 80 liter előfermentációt készítettünk. Az előfermentációt 720 liter alaptáptalajba oltottuk, melynek összetétele a következő volt:

(földi) mogyoróliszt	1,0 t.%
kukoricalekvár	
(100% szárazanyagtartalomra)	2,5 t.%
nátriumtioszfát	0,175 t.%
kalciumkarbonát	0,68 t.%
napraforgóolaj	0,25 t.%
fenoxyecetsav	0,56 t.%

A fermentációs paraméterek a következők voltak:

felhasznált energia 800 liter	
fermentlé térfogatnál mérve	2,6 kW/m <sup>3</sup>
hőmérséklet	25 °C
belső nyomás	10 <sup>5</sup> Pa
levegőztetés	1 Nm <sup>3</sup> /1 m <sup>3</sup> f.lé/perc

A fermentáció 60 órás korától a fermentáció teljes lefutása alatt folyamatosan fenoxyecetsav oldatot adagoltunk. Az adagolást olyan ütemben végeztük, hogy a fenoxyecetsav koncentrációja 0,20–0,05 t.% értékek között maradjon. A pH szabályzására ammóniumszulfát, ammóniumhidroxid és káliumhidroxid oldatokat alkalmaztunk, úgy adagolva a fenti anyagokat, hogy a pH 6,2–7,2 értékeken legyen, ugyanakkor az oldott nitrogéntartalom minimum 20 mg/100 ml értéket érjen el. Szénforrásként a tenyészthez 50 t.%-os szaharózoldatot és napraforgóolajat adagoltunk. A napraforgóolaj adagolása olyan ütemben történt, hogy a tenyész térfogata a levegőztetés nélküli térfogatot mintegy 15–25 %-kal

haladja meg. A szaharóz és napraforgóolaj együttes adagolási ütemét úgy választottuk meg, hogy a fermentáció után a nedves sejtterfogat (PCV) érték 38–44 tf.% között legyen.

5 A rendszerhez steril vizet is adagoltunk olyan ütemben, hogy a fermentlé aktivitása ne haladja meg a felhalmozás szempontjából már nem előnyös 25 000 E/ml értéket.

Amikor a fermentlé térfogata elérte a 850 literet, a rendszerből 50 liter fermentlevet leeresztettünk. Ezt a folyamatot a fermentáció oltásától kezdődően 200 órán keresztül folytattuk.

A fentiekben jellemzett eljárás kivitelezésére alkalmazott fermentor teljes kapacitása 1150 liter; hasznos kapacitása 850 liter volt.

Eljárásunkkal a fentiek szerint nyert adatok alapján számítva:

1 m<sup>3</sup> teljes fermentortérfogatban

20 1 hónap alatt

89,2 kg V-penicillin-K-só volt bioszintetizálható.

A kinyert termék hatóanyagtartalma (HPLC): 99,0%.  $[\alpha]_D^{25} = 219^\circ$  ( $c = 0,2$  vízben).

1 kg penicillin bioszintetizálásához

25 5,25 kg szaharózt,

0,38 kg ammóniumszulfátot,

0,70 kg fenoxyecetsavat,

0,94 kg kukoricalekvárt (100%),

0,38 kg (földi) mogyorólisztet

30 használtunk fel.

#### 5. példa

A BIOGAL Gyógyszergyár tulajdonában lévő ipari termelésre alkalmazott URC M jelzésű Penicillium chrysogenum törzsből (deponálási szám: MNG-00237) 80 liter előfermentációt készítettünk. Az előfermentációt 720 liter alaptáptalajba oltottuk, melynek összetétele a következő volt:

40 (földi) mogyoróliszt	1,0 t.%
kukoricalekvár	
(100% szárazanyagtartalomra)	2,5 t.%
nátriumtioszfát	1,175 t.%
kalciumkarbonát	0,68 t.%
napraforgóolaj	0,25 t.%
fenoxyecetsav	0,56 t.%

A fermentációs paraméterek a következők voltak:

50 felhasznált energia 800 liter	
fermentlé térfogatnál mérve	2,6 kW/m <sup>3</sup>
hőmérséklet	25 °C
belső nyomás	10 <sup>5</sup> Pa
levegőztetés	1 Nm <sup>3</sup> /1 m <sup>3</sup> f.lé/perc

55 A fermentáció 60 órás korától a fermentáció teljes lefutása alatt folyamatosan fenoxyecetsav oldatot adagoltunk. Az adagolást olyan ütemben végeztük, hogy a fenoxyecetsav koncentrációja 0,20–0,05 t.% értékek között maradjon. A pH szabályzására ammóniumszulfát, ammóniumhidroxid oldatokat alkalmaztunk, úgy adagolva a fenti anyagokat, hogy a pH 6,2–7,0 értéken legyen, ugyanakkor az oldott nitrogéntartalom minimum 20 mg/100 ml értéket érjen el. Szénforrásként a tenyészthez 50 t.%-os szaharózoldatot és napraforgóolajat

1

195 540

2

adagoltunk. A napraforgóolaj adagolása olyan ütemben történt, hogy a tenyészet térfogata a levegőztetés nélküli térfogatot mintegy 15–25%-kal haladja meg. A szaharóz és napraforgóolaj együttes adagolási ütemét úgy választottuk meg, hogy a fermentáció alatt a nedves sejttérfogat (PCV) érték 44–54 t.% között legyen.

A rendszerhez steril vizet is adagoltunk olyan ütemben, hogy a fermentlé aktivitása ne haladja meg a fel-dolgozás szempontjából már nem előnyös 25 000 E/ml értéket.

Amikor a fermentlé térfogata elérte a 850 literet, a rendszerből 50 liter fermentlevet leeresztettünk. Ezt a műveletet a fermentáció előtétől kezdődően 200 órán keresztül folytattuk.

A fentiekben jellemzett eljárás kivitelezésére alkalmasított fermentor teljes kapacitása 1150 liter, hasznos kapacitása 850 liter volt.

Eljárásunkkal a fentiek szerint nyert adatok alapján számítva:

1 m<sup>3</sup> teljes fermentortérfogatban

1 hónap által

91,3 kg V-penicillin-K-só volt bioszintetizálható.

A kinyert termék hatóanyagtartalma (HPLC): 99,1%.  
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = 220° (c = 0,2 vízben).

1 kg penicillin bioszintetizálásához

5,48 kg szaharózt,  
0,41 kg ammóniumszulfátot,  
0,67 kg szenoxicetsavat,  
0,92 kg kukoricalekvárt (100%),

5 0,37 kg (földi) mogyorólisztet  
használtunk fel.

#### SZABADALMI IGÉNYPONT

- 10 Eljárás G- és V-penicillin előállítására fermentációs úton valamely *Penicillium chrysogenum* fajhoz tartozó törzzsel, előnyösen *Penicillium chrysogenum* URC M (deponálási szám: MNG-00237) jelzésű törzzsel 24–25 °C-on, 0,7–1,3 tf. levegő/tf. fermentlé/perc levegőztetés mellett, miközben G-penicillin előállításánál a szenoxicetsav, V-penicilliből előállításánál a szenoxicetsav koncentrációját legalább 0,05 t.%, a pH-t ammóniumszulfát, ammónium-hidroxid és kálium-hidroxid oldatok adagolásával 6,2–7,0, az oldott nitrogén tartalmat legalább 20 mg/100 ml, a nedves scijtönem tartalmat napraforgóolaj, szaharóz oldat és víz adagolásával legfeljebb 53 t.% értéken tartjuk, azzal jellemzve, hogy a rendszerből 90 órás fermentáció után a fermentlé 5–10 t.%-át 10–20 órás időközökben leengedjük és a folyamatot 160–240 órán át folytatjuk.
- 15
- 20
- 25

Ábra nélkül

**B**  
**S&K S.B.G.&K. PATENT AND LAW OFFICES**  
**G**

PARTNERSHIP OF LAWYERS AND PATENT ATTORNEYS BUDAPEST

Budapest, May 15, 2003

Your ref.: 02818US/DIV1/VS

Our ref.: GEN/82/03/SZE/Szö

VIA TELEFAX  
 31 15 2793957  
 Total pages: 4

Messrs.  
 DSM N.V.  
 Patents and Trademarks  
 Attn.: Dr. V.R. Swarte  
 Delft

DOSS 02818US/DIV 1/				
13 MAY 2003				
2003/05/3029				
VS	TS	CB	TAX	CIRC

ATTORNEYS AT LAW:  
 Dr. Katalin SZAMÓGI  
*President of the Board*  
*Managing Partner*  
 Dr. Róbert BÉRCZES  
*Member of the Board*  
 Dr. Gabriella SASVÁRI  
*Member of the Board*

PATENT ATTORNEYS:  
 Ádám SZENTPÉTERI  
*Member of the Board*  
*Managing Partner*  
 László BELICZAY  
*Member of the Board*

Dr. Éva SZALONTAY  
 Dr. Katalin ÁRVÁI  
 Dr. István BAJKAI  
 Dr. László BÉRCZES  
 Dr. Gábor GERMUS  
 Dr. Máté KRZYZEWSKY

OF COUNSEL:  
 Dr. Ádám SZENTPÉTERI  
 Dr. Vilmos BACHER

Dr. Tamás BOKOR  
 Emilia CSANAK  
 Dr. Bernadette DALMI  
 Katalin DERZSI  
 Dr. Judit JAKAB  
 Dr. Zoltán KÖTELES  
 Zsuzsanna LÁNG  
 András MÁK  
 Dr. Éva PARRAGH  
 Zoltán RÁTHONYI  
 Mária SOMLAI  
 Dr. Emőd SÓVÁRY  
 Zsolt SZENTPÉTERI

**Re.: US Patent Application No. 09/982,474 (Hungarian Patent No. 195540)  
 in the name of DSM N.V.**

Dear Sirs,

This is to revert to your fax message of 13, May 2003.

Please find below the components of the fermentation media as mentioned in the examples:

Example 1:

Peanut flour  
 Corn steep liquor (100% dry material content)  
 Sodium thiosulphate  
 calcium carbonate  
 sunflower oil

Example 2:

Peanut flour  
 Corn steep liquor (100% dry material content)  
 Sodium thiosulphate  
 calcium carbonate  
 phenoxyacetic acid

*B*  
*S&K*  
*G*

- 3 -

Please be advised that Example 1, most probably by mistake, lists phenylacetic acid instead of the phenoxyacetic.

Should you wish to obtain additional information, please do not hesitate to contact us.

Very truly yours,



Ádám Szentpéteri, Jr.  
Managing Partner


[Welcome](#) | [Sign In](#) | [Register Now](#)


Harvard Health E-Newsletter is now available to registered MerckSource users

**SITE HIGHLIGHTS****SEARCH**

» GO

Entire Site Advanced Search  
Search Help**MEDLINEPLUS SEARCH**

» GO

**CONDITION BRIEFS**Choose a Condition Brief **HEALTH CENTERS**Women • Seniors  
Men • Children**FEATURES**

Virtual Body Tours  
 The Merck Manual—  
 Second Home Edition  
 A.D.A.M. Encyclopedia  
 You and Your Doctor

**MY FOLDER****MY PAGE**
[Home](#) | [Condition Guides](#) | [Health Centers](#) | [Resource Library](#) | [You an](#)
**Powered by Dorland's Illustrated Medical Dictionary**

This information is provided by an independent source. Merck & Co., Inc. is not responsible for Please discuss any and all treatment options with your healthcare professional. The manufacturer generally has the most complete information about that product.

[Return to Main Index](#)

»»

**W.B. SAUNDERS**

Harcourt Health Sciences

[» Previous](#)
[A-B](#) | [C-D](#) | [E-F](#) | [G-H](#) | [I-J](#) | [K-L](#) | [M-N](#) | [O-P](#) | [Q-R](#) | [S-T](#) | [U-V](#) | [W-X](#) | [Y-Z](#)
**P**penciclovir — peptotoxin

**penciclovir** (pen·ci·clo·vir) (pen-si'klo-vir) an antiviral compound that inhibits synthesis and replication in human herpesviruses 1 and 2, used in the treatment recurrent herpes labialis; applied topically.

**Pende's sign** (Pen-de's sign) (pen'd[amacr]z) [Nicola Pende, Italian physician 1970] André-Thomas sign.

**pendelluft** (pen·del·luft) (pen'd[schwa]-loof") [Ger. "pendulum breath"] the movement of air back and forth between the lungs, resulting in increased dead space ventilation.

**Pendred's syndrome** (Pen-dred's syndrome) (pen'dredz) [Vaughan Pendred English physician, 1869–1946] see under syndrome.

**pendular** (pen·du·lar) (pen'du-l[schwa]r) having a pendulum-like movement.

**pendulous** (pen·du·lous) (pen'du-l[schwa]s) [L. pendere to hang] hanging loosely dependent.

**Penecort** (Pen-e-cort) (pen'[schwa]-kort") trademark for preparations of hydrocortisone.

**penectomy** (pe·nec·to·my) (pe-nek't[schwa]-me) [*penis* + *-ectomy*] surgical removal of the penis.

**penetrability** (pen·e·tra·bil·i·ty) (pen"[schwa]-tr[schwa]-bil'[ibreve]-te) the ability to penetrate matter.

**penetrance** (pen·e·trance) (pen'[schwa]-tr[schwa]ns) [L. *penetrare* to enter in

**benzyl penicillin sodium, p. G sodium.**

**clemizole penicillin,** the clemizole salt of penicillin G, the combination of which produces a repository form of penicillin G with antihistaminic properties.

**dimethoxyphenyl penicillin sodium, methicillin sodium.**

**penicillin G,** the most widely used form and the first of the penicillins developed for medicinal use. It is used in the form of the benzathine, potassium, procaine, and sodium salts, principally in the treatment of infections due to penicillin-susceptible gram-positive bacteria, gram-negative cocci, *Treponema pallidum*, and *Actinomyces israelii*. Called also benzylpenicillin.

**penicillin G benzathine,** [USP] a salt having a long-sustained action, obtained by combining penicillin G with *N,N'*-bis(phenylmethyl)-1,2-ethanediamine (2:1); administered orally and intramuscularly.

**penicillin G potassium,** a salt of penicillin G, administered orally and by intravenous injection or infusion.

**penicillin G procaine,** a salt having a long-sustained action, obtained by combining penicillin G with procaine (1:1); administered intramuscularly.

**penicillin G sodium,** [USP] a salt having a potency of 1500–1750 U per administered intramuscularly and intravenously.

**isoxazolyl penicillin,** a group of semisynthetic penicillins, including oxacillin, cloxacillin, and dicloxacillin, which combine resistance to penicillinase with acid stability and activity against gram-positive bacteria.

**penicillin N, adicillin.**

**penicillin O,** a penicillin produced biosynthetically by adding a precursor to the culture medium; penicillin O and its potassium and sodium salts have actions similar to those of penicillin G and are said to be hypoallergenic.

**penicillin O potassium, see p. O.**

**penicillin O sodium, see p. O.**

**phenoxyethyl penicillin, p. V.**

**potassium phenoxyethyl penicillin, p. V potassium.**

**penicillin V,** [USP] a semisynthetic oral penicillin prepared from cultures of the mold *Penicillium* in the presence of 2-phenoxyethanol with an autolyzed yeast as the source of nitrogen. It is a broad-spectrum antibiotic having pharmacologic and toxic properties similar to those of other penicillins, and less potent than penicillin G. Called also phenoxyethyl p.

**penicillin V benzathine,** [USP] the benzathine salt of penicillin V, administered orally.

**penicillin V potassium,** [USP] the potassium salt of penicillin V, administered orally.

# **STEDMAN'S**

# **Medical**

# **Dictionary**

**26th Edition**

---

**ILLUSTRATED IN COLOR**



**Williams & Wilkins**

Baltimore • Philadelphia • Hong Kong  
London • Munich • Sydney • Tokyo

A WAVERLY COMPANY

homozygous  
mozygotes for  
environmental,  
with hypostasis  
before tends to

metically deter-  
deeper tissues

or entering. 2.  
io, fr. *penetro*

instrument for  
on any given

of poverty. [G.

a degradation  
he treatment of  
and cystinuria;  
's disease; also  
ysteine.

illanic acid;  
lin without the  
JH) of penicil-

llus (1).

icillus. 2. Hay

roduced by *Pen-*  
rom *P. cyclopis*  
tive bacteria but

biotic substance  
*i notatum* or *P.*  
synthetic variants  
1 in action; are  
is, and, with the  
particularly slow

1 antibiotic sub-  
the molds *Pen-*  
al or sublignat-

ysis of the amide  
and penicil-

1 p. G or crystal-  
% and not more

loroproctane and  
otic in the blood  
similar to the o-

ound; it compo-  
minum, and p.  
on intramuscul-  
ic obtained from  
and parenchyma  
cilli and sputu-

ound with a  
duble prep-

1 mixture of

penicillin

penicillin